



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 38 005 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 F 9/38**  
C 07 F 9/547  
A 61 K 31/66

⑦1  
DE 197 38 005 A 1

⑳ Aktenzeichen: 197 38 005.0  
㉔ Anmeldetag: 30. 8. 97  
㉕ Offenlegungstag: 4. 3. 99

㉗ Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉘ Erfinder:  
Brands, Michael, Dr., 42115 Wuppertal, DE;  
Lohrmann, Emanuel, Dr., 42553 Velbert, DE;  
Schmidt, Delf, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Kirsten,  
Rolf, Dr., 40789 Monheim, DE; Riebel,  
Hans-Joachim, Dr., 42113 Wuppertal, DE;  
Eckenberg, Peter, Dr., 40699 Erkrath, DE; Hansen,  
Jutta, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Raddatz, Siegfried,  
Dr., 51065 Köln, DE; Schulze, Thomas, Dr., 51061  
Köln, DE; Trappe, Jörg, Dr., 42115 Wuppertal, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤4 Verwendung von substituierten 1,1-Bisphosphonaten  
⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  
substituierten 1,1-Bisphosphonaten als Inhibitoren, neue  
Wirkstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, insbesondere  
ihre Verwendung als Arzneimittel.

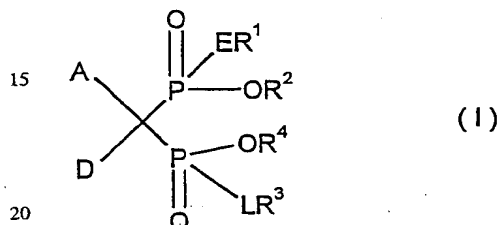
DE 197 38 005 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 1,1-Bisphosphonaten als Inhibitoren, neue Wirkstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, insbesondere ihre Verwendung als Arzneimittel.

Aus den Publikationen EP 243 173 A2 und EP 325 482 A1 sind Methylen-1,1-Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenerkrankungen bekannt. Auch eine inhibitorische Wirkung auf Squalensynthese und herbizide Wirkungen sind bekannt (vgl. US 5 491 946, JP 55 098 105, US 4 447 256). Ferner sind Di-phosphonate mit einer anti-atherosklerotischen Wirkung in der Publikation US 4416877 beschrieben. Außerdem ist bekannt, daß einige Pyrophosphate eine antivirale Aktivität besitzen [vgl. Mol. Biol. (Moscow) 1989, 23(3), 867-71 und Univ Warwick, Coventry UK 1989, 205 pp.;

Uni. Microfilms Ord-No. DRD 90089, from Diss. Abstr. Int. 131990, 51 (5), 2372].

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß substituierte 1,1-Bisphosphonate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen, oder

D für Wasserstoff steht und

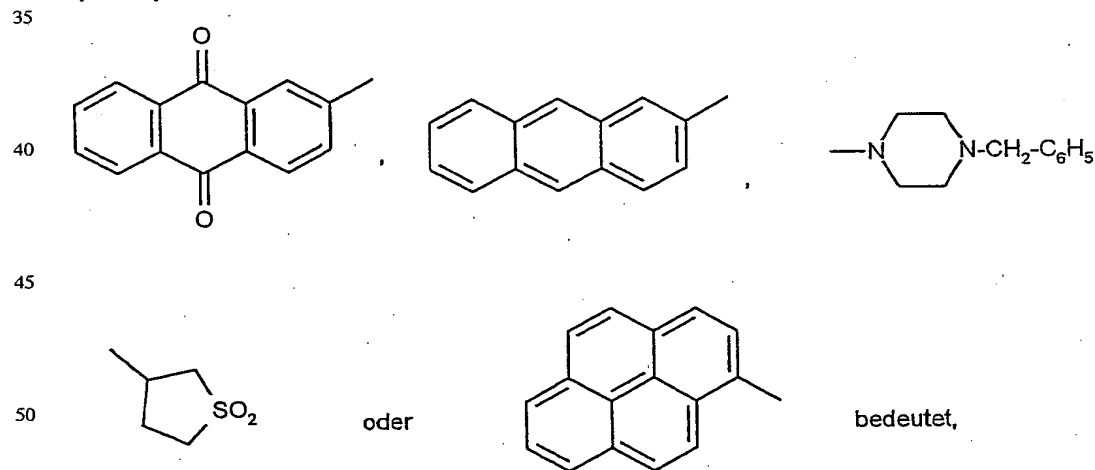
A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)_c-R^7$  oder  $-C(S)-NHR^8$  steht,

worin

a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

$R^5$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^6$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



wobei alle unter  $R^6$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

$R^7$  und  $R^8$  gleich und verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiertes Phenyl substituiert sind, oder

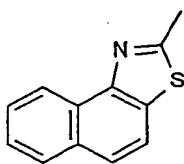
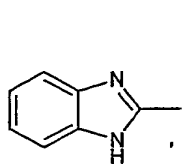
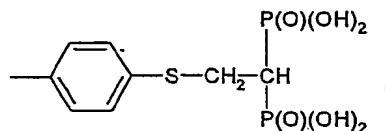
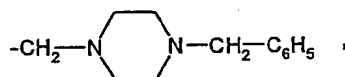
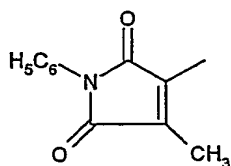
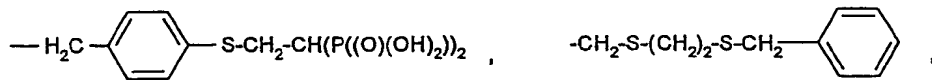
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzylthio oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^9$  oder  $-NHCO-R^{10}$  substituiert sind,

worin

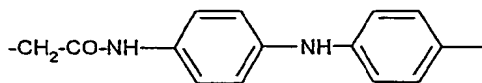
R<sup>9</sup> Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 20 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>10</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

R<sup>7</sup> einen Rest der Formel



oder



bedeutet,

oder im Fall c=0, R<sup>7</sup> Halogen bedeutet,

oder

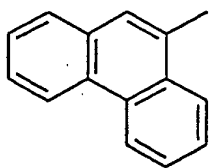
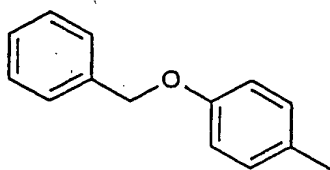
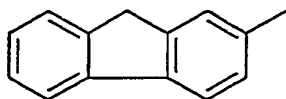
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



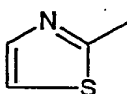
stehen,

worin

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



oder



bedeuten,

oder

einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Amino, Benzyloxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen,

und deren Salze und isomere Formen,

eine inhibierende Wirkung auf die Protein-Phosphatase 1 haben und somit geeignet sind zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Darüber hinaus wurde gefunden, daß die vorliegenden Verbindungen überraschenderweise die

HIV-Integrase hemmen und somit geeignet sind zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen, die durch Retroviren hervorgerufen werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

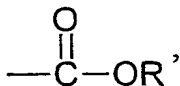
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Vorzugsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl.

Alkenyloxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Gruppierung der Formel



worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1–2 Doppelbindungen, vorzugsweise für einen Rest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung steht.

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise für Phenyl oder Naphthyl.

Bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen,

oder

D für Wasserstoff steht und

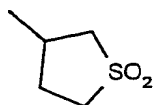
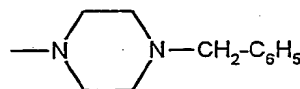
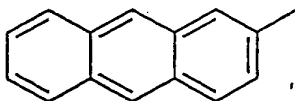
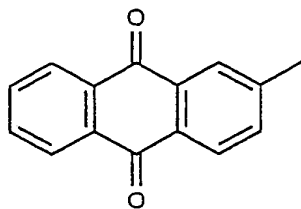
A für einen Rest der Formel  $-(\text{CO})_a-(\text{CH}_2)_b\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{S})_c-\text{R}^7$  oder  $-\text{C}(\text{S})-\text{NHR}^8$  steht,

worin

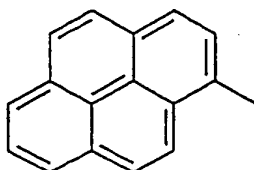
a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrol, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder einen Rest der Formel



oder



bedeutet, wobei alle unter R<sup>6</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

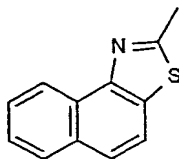
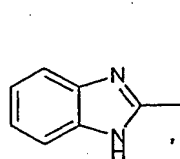
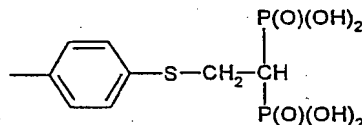
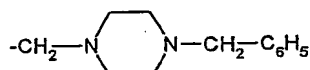
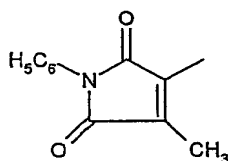
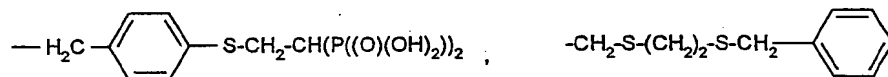
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Imidazolyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -NH-CO-CH<sub>3</sub> oder durch Cyano substituiert sind, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Benzylthio, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol oder Imidazolyl substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> oder -NHCO-R<sup>10</sup> substituiert sind,  
worin

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 19 Kohlenstoffatomen bedeutet,

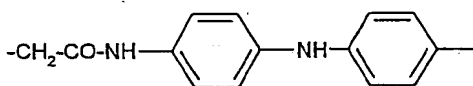
R<sup>10</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

R<sup>7</sup> einen Rest der Formel



oder



bedeutet,

oder im Fall c=O, R<sup>7</sup> Halogen bedeutet,

oder

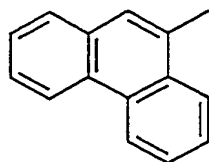
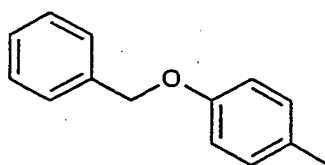
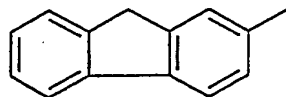
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



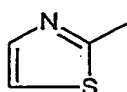
stehen,

worin

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



oder



bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Furyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen, und deren Salze und isomere Formen,

bei der Bekämpfung von Herz/Kreislauf- und Retroviralen Erkrankungen.

10 Besonders bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

$R^1, R^2, R^3$ , und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel  $=O$  stehen,

15 oder

D für Wasserstoff steht

und

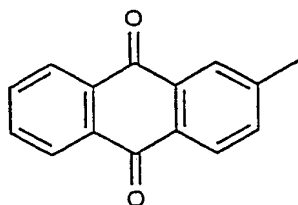
A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)_c-R^7$  oder  $-C(S)-NHR^8$  steht, worin

20 a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

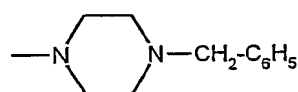
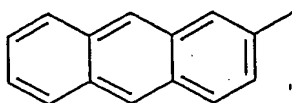
$R^5$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^6$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrol, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder einen Rest der Formel

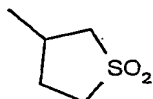
25



30

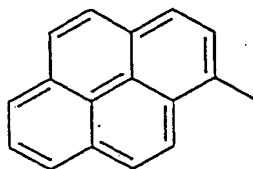


35



40

oder



bedeutet

wobei alle unter  $R^6$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

$R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Imidazolyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Koh-

50 lenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiertes Phenyl substituiert sind, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Benzylthio oder Imidazolyl substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor,

55 Chlor, Brom, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^9$  oder  $-NHCO-R^{10}$  substituiert ist,

worin

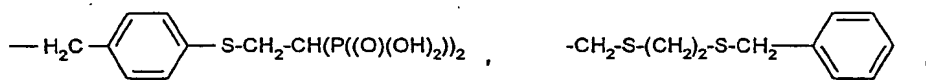
$R^9$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

60  $R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

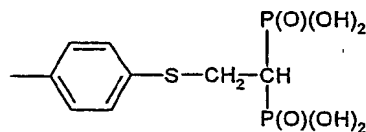
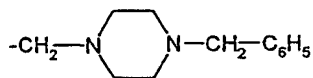
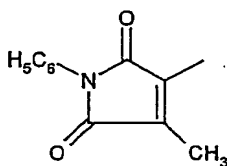
oder

$R^7$  einen Rest der Formel

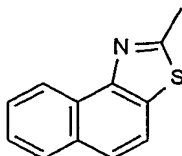
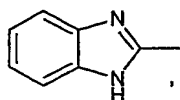
65



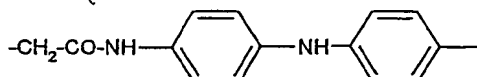
5



10



oder



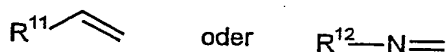
15

20

bedeutet,  
oder im Fall  $c=0$ ,  
 $R^7$  Fluor, Chlor, Brom bedeutet,  
oder

25

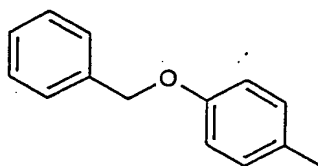
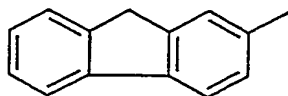
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



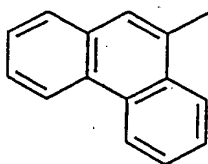
30

stehen,  
worin  
 $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel

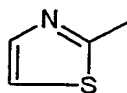
35



40



oder



45

50

bedeuten,  
oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Furyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl bedeuten,  
oder

55

Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen,  
und deren Salze und isomere Formen,

60

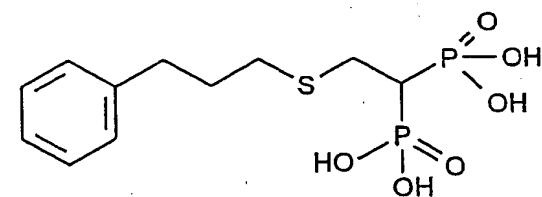
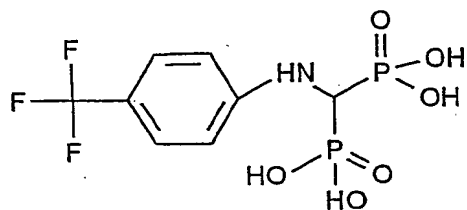
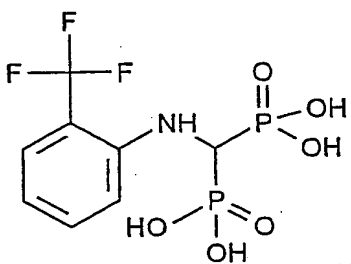
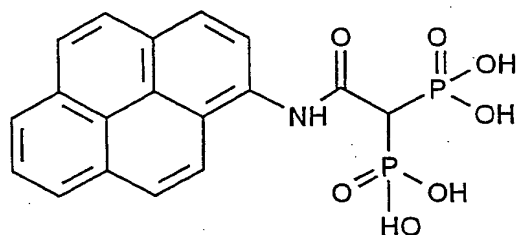
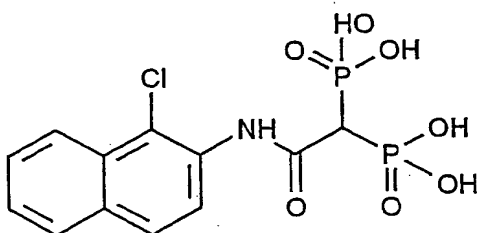
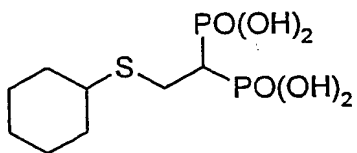
bei der Bekämpfung von Herz/Kreislauf- und Retroviralen Erkrankungen.

Ganz besonders bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  für Wasserstoff stehen.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem neue Stoffe, die in der folgenden Tabelle A aufgeführt sind:

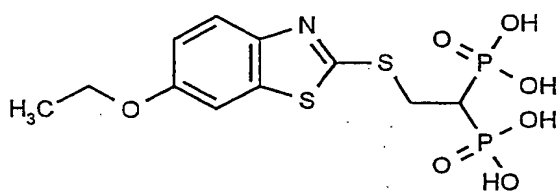
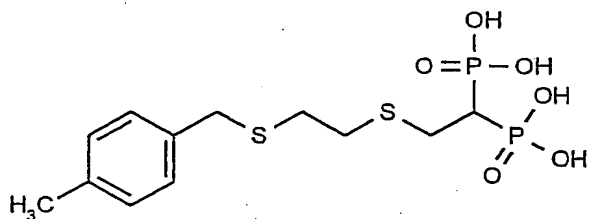
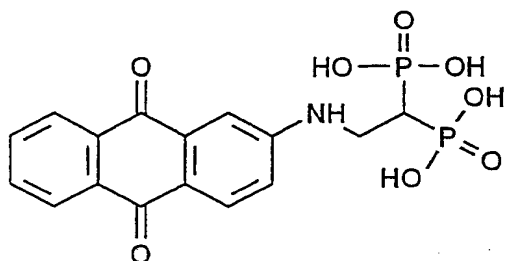
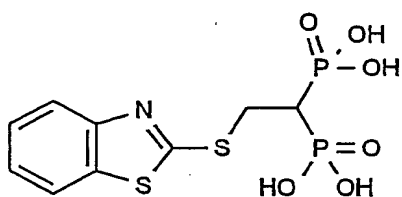
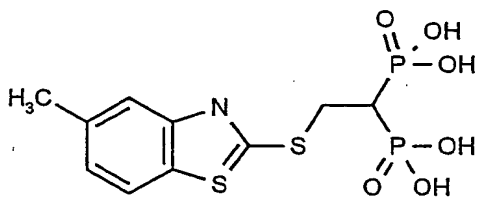
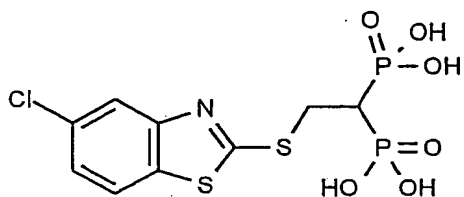
65

## Struktur:

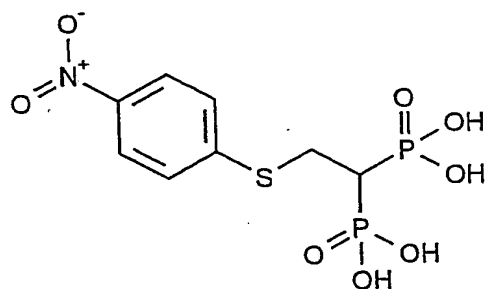
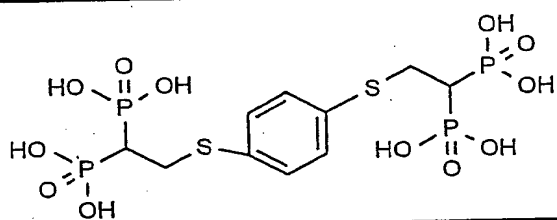
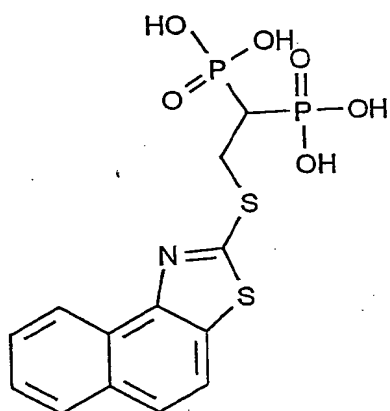
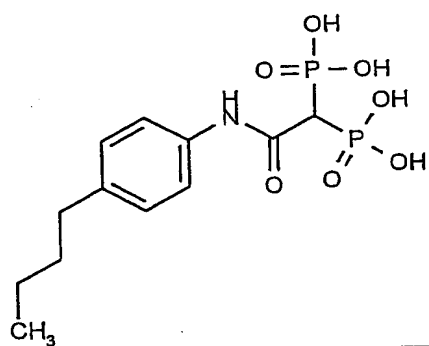




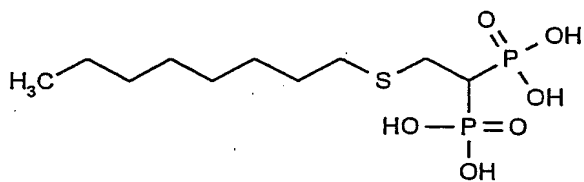
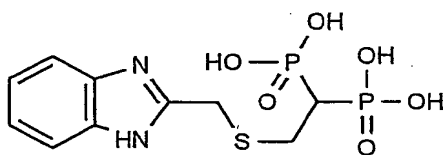
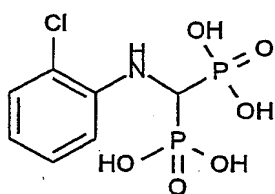
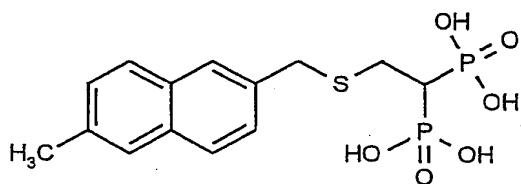
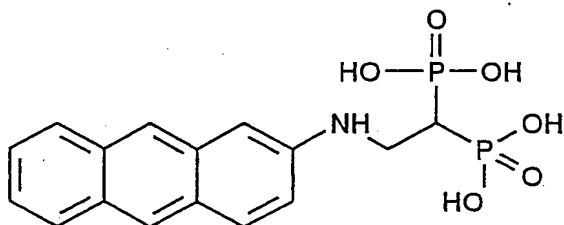
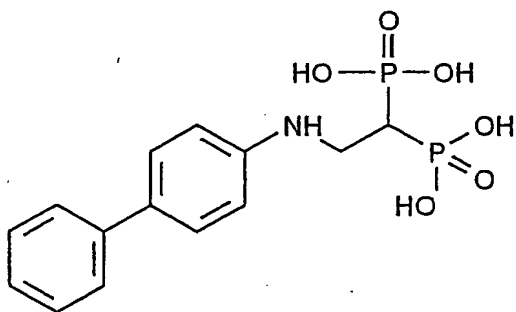
## Struktur:



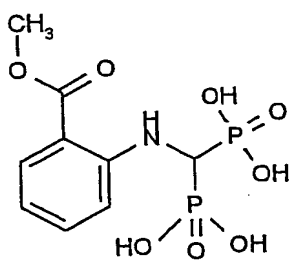
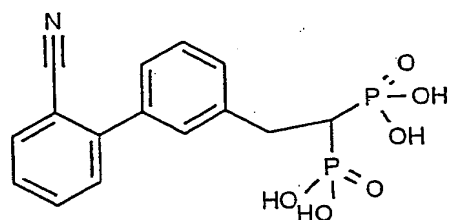
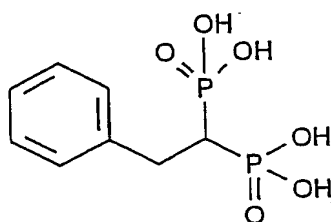
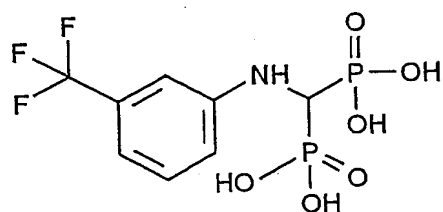
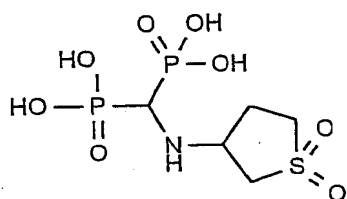
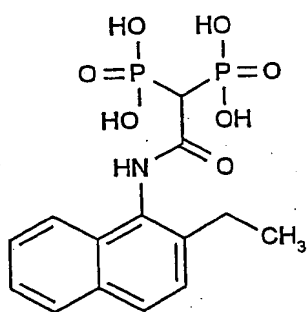
## Struktur:



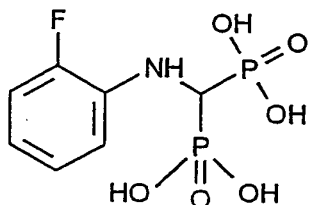
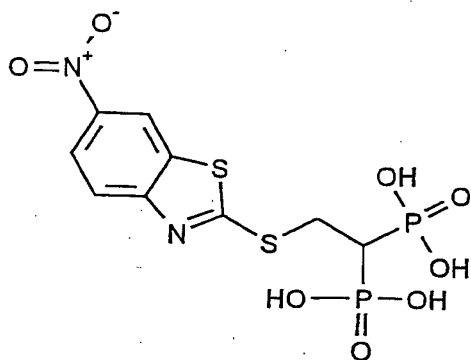
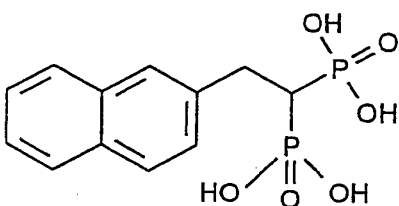
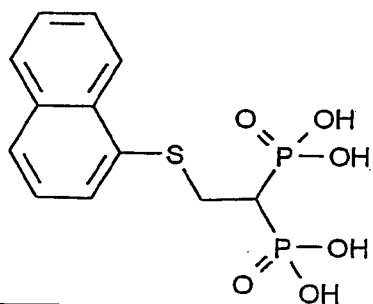
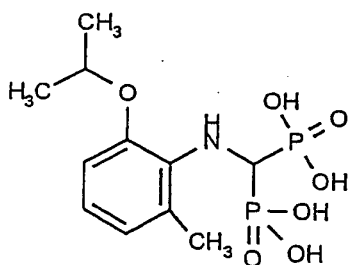
## Struktur:



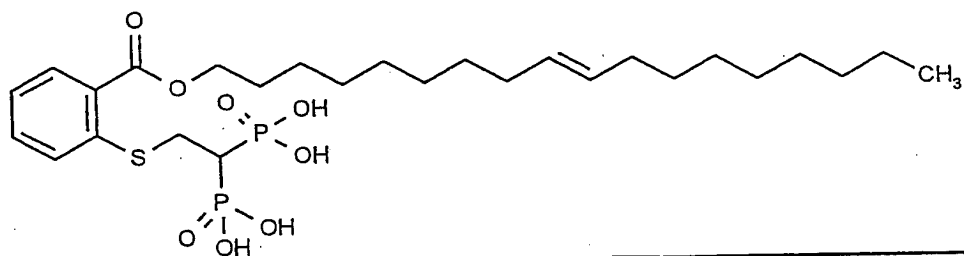
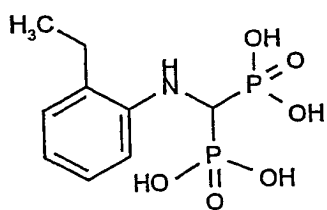
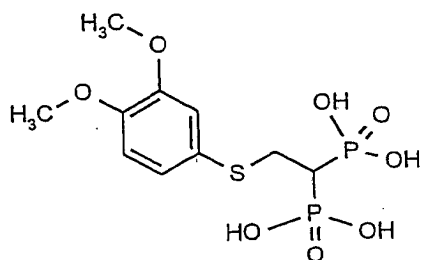
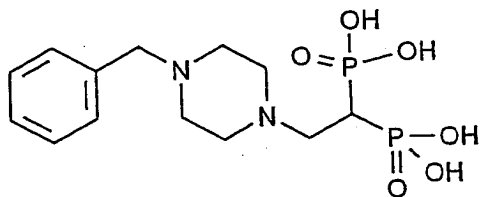
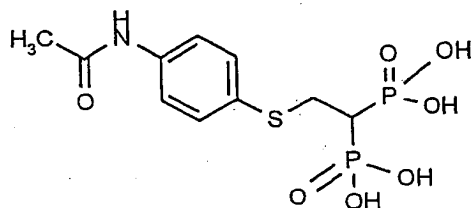
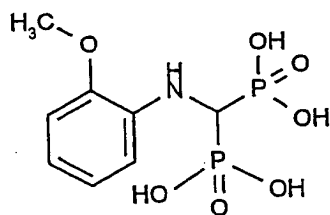
## Struktur:

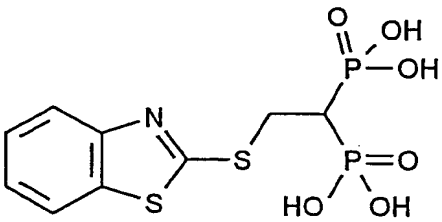
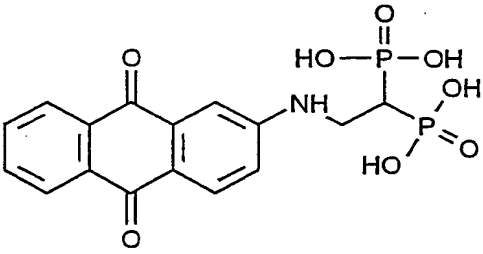
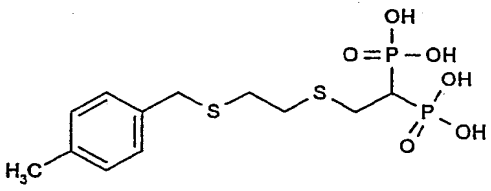
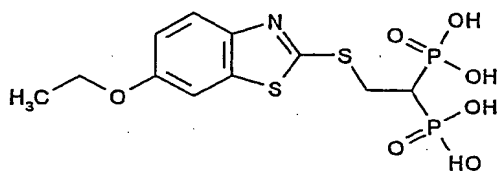


## Struktur:



## Struktur:

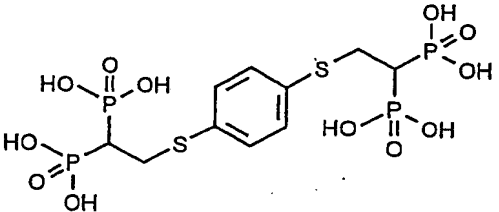
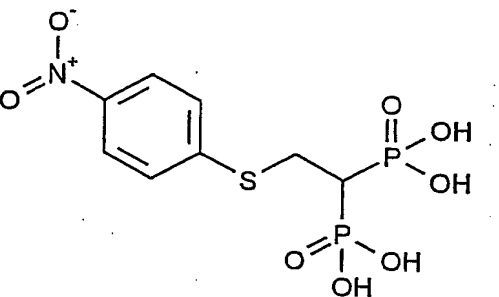
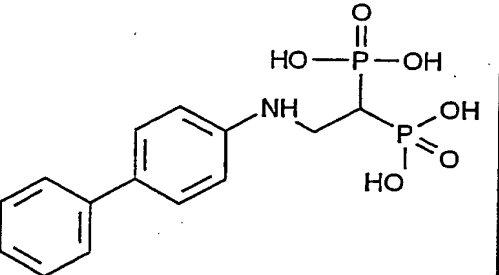


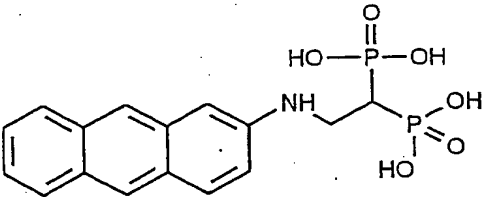
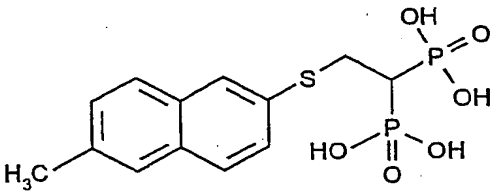
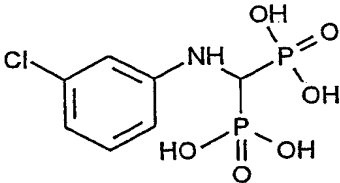
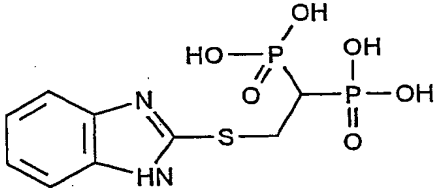
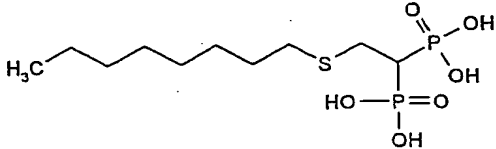
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
9		185	28
10		220-222 (Zers.)	24
11		109-111	89
12		123-126	56

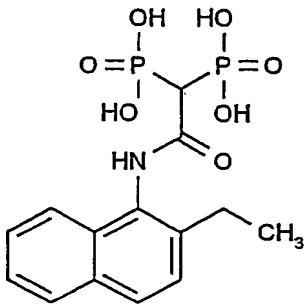
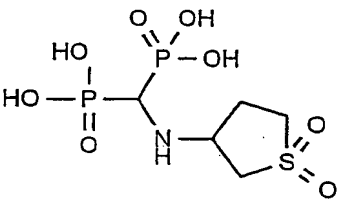
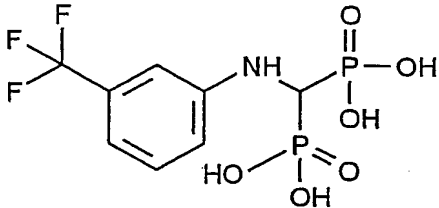
10

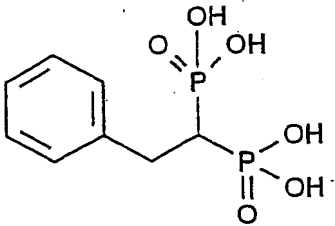
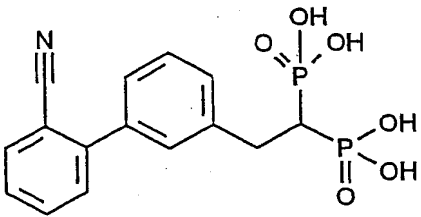
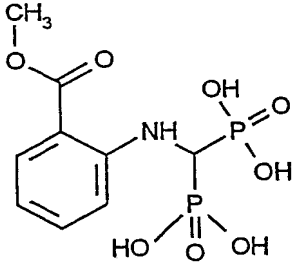


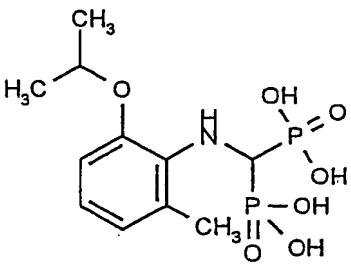
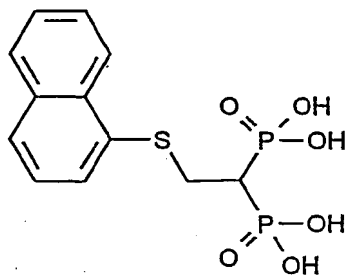
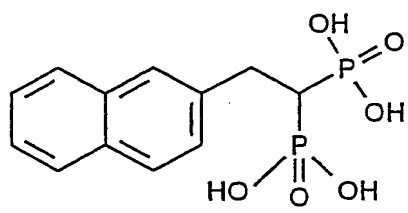


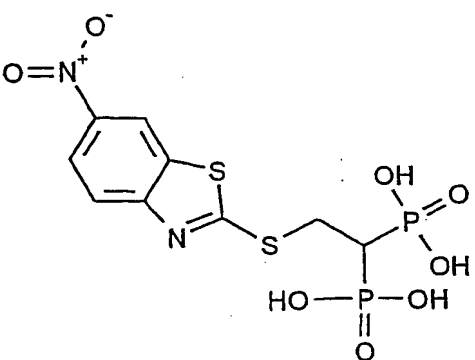
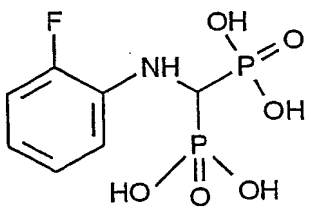
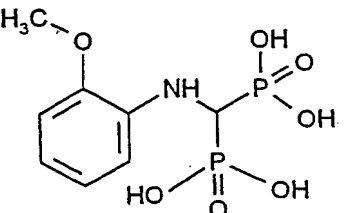
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
15		176 (Zers.)	87
16		200-204	96
17		117	82

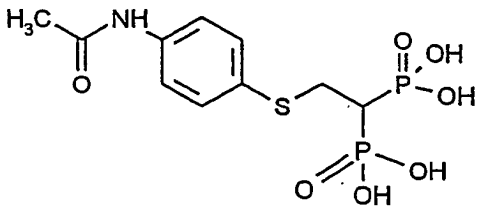
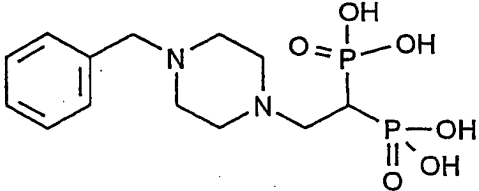
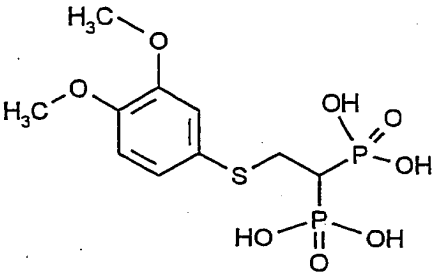
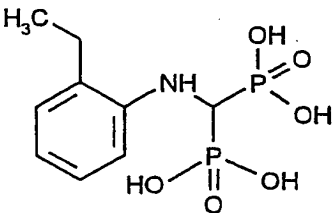
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
18		211	81
19		181	87
20		177	83
21		171 (Zers.)	58
22		90	78

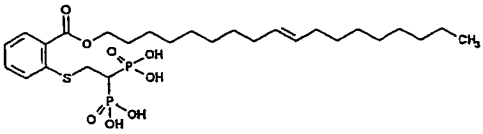
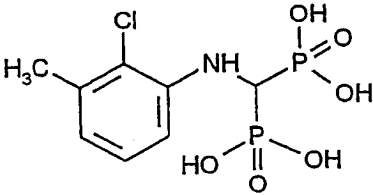
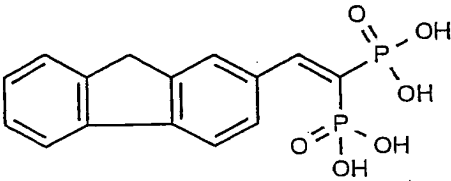
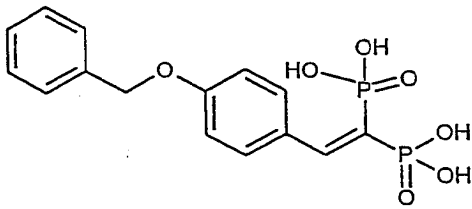
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
23			57
24		amorpher Feststoff	88
25		240	83

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
26			
27			
28		73	65

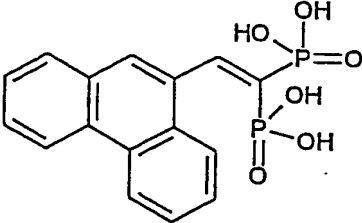
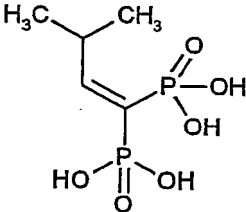
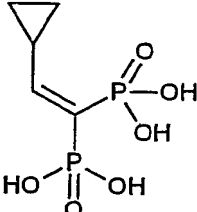
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
29		159 (Zers.)	29
30		155-157	91
31		172	100

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
32	 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc2c(c1)sc(c2)SCC(P(=O)(O)O)P(=O)(O)O</chem>	76 (Zers.)	26
33	 <chem>Fc1ccccc1NC(P(=O)(O)O)P(=O)(O)O</chem>	75 (Zers.)	81
34	 <chem>COc1ccccc1NC(P(=O)(O)O)P(=O)(O)O</chem>	235 (Zers.)	80

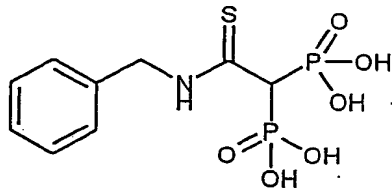
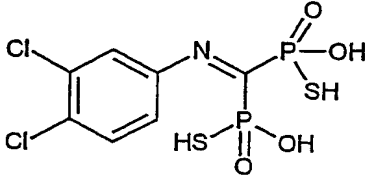
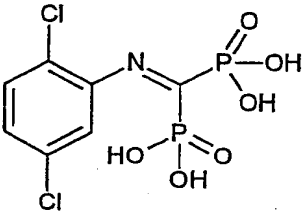
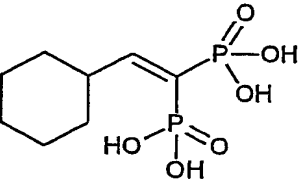
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
35		210-212 (Zers.)	83
36		225 (Zers.)	32
37		129 (Zers.)	66
38		95 (Zers.)	71

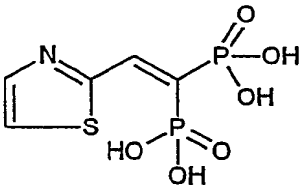
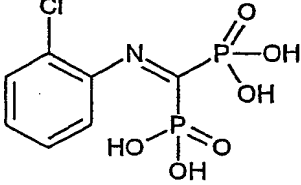
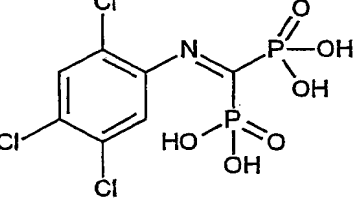
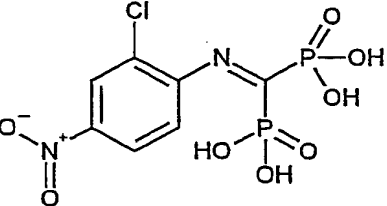
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
39			52
40		111 (Zers.)	44
41			
42			



Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
43			
44			
45			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
46			
47			
48			
49			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
50			
51			
52			
53			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
54			
55			
56			
57			

durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) und (IX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und die neuen Stoffe zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie sind Inhibitoren der Ser/Thr-Protein-Phosphatase 1 und erhöhen in Herzzellen den Anteil an phosphorylierten und damit an aktivierbaren  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen. Somit steigern sie den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einwärtsstrom. Außerdem zeigen sie eine Hemmung der Proliferation durch erhöhte Phosphorylierung von für den Zellzyklus notwendigen Proteinen in Anwesenheit von Protein-Phosphatase-Inhibitoren und eine Steigerung der Phosphorylierung von epithelialen Chlorid-Kanälen, die zur erhöhten Aktivität von Chlorid-Kanälen führt und damit zu einer Steigerung der NaCl-Sekretion.

Sie sind somit geeignet zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus können sie bei der Krebstherapie und zur Behandlung der Cystischen Fibrose eingesetzt werden.

#### Proteinphosphatasetest

Als Testenzym wird zum Beispiel Proteinphosphatase 1 (PP1), isoliert aus Kaninchenmuskel, verwendet; als Substrat der Proteinphosphatasereaktion dient (aktive) Glykogenphosphorylase a.

Glykogenphosphorylase ist nur in der phosphorylierten Form (aktive Phosphorylase) in der Lage, Glykogen zu Glucose 1-phosphat zu spalten. Durch PP1 wird Phosphorylase a unter Phosphatabspaltung zu inaktiver Phosphorylase b umgewandelt. Da Phosphorylase b Glykogen nicht mehr zu spalten vermag, ist die Abnahme des Glykogenspaltungsvermögens von Phosphorylase a unter der Einwirkung von PP1 ein Maß für die PP1-Aktivität. Inhibitoren werden durch Hemmung der PP1-vermittelten Phosphorylase a-Inaktivierung gemessen. Die Glykogenspaltung selbst wird über die Oxidation des freigesetzten Glucose-1-phosphats nach dessen Umwandlung zu Glucose-6-phosphat mit NADP (Bildung von NADPH) gemessen. Dazu inkubiert man 2 µl der zu testenden Probe in geeigneter Verdünnung mit 40 µl PP1 (0.1 µg) Lösung in 0.05 M TrisHCl pH 7.0; 0.1 mM EGTA; 1 mM DTT; 0.1% RSA-Puffer für 10' bei 30°C. Anschließend werden 40 µl (5 µg) Phosphorylase a (im gleichen Puffer gelöst) hinzugesetzt und 30' bei 30°C inkubiert. Die glykogenolytische Aktivität wird durch Zusatz von 190 µl Glycogenreagens (0.05 M K-Phosphatpuffer pH 6.8; 0.12 mM EDTA; 2.5 mM  $\text{MgCl}_2$ ; 0.7 mM NADP; 5.0 µM Glucose-1,6-diphosphat; 0.35 µM Glucose-5-phosphat-DH/ml; 0.2 µM Phosphoglucomutase/ml; 1.0 mg Glycogen (Leber/ml) und Messung der Extinktion  $E_{340}$  bei 340 nm während 20' bei 37°C ermittelt. Ein Ansatz ohne PP1-Zusatz sowie ein Ansatz mit  $10^{-6}$  M Microcystin – einem literaturbekannten Inhibitor der Phosphatase – im Test dienen als 100% PP1-Hemmwert. Der PP1-Wert ohne Zusatz von Substanz dient als 0% PP1-Hemmwert (= PP1 100%-Wert). Die Konzentration, die eine 50%-Inhibition der Inaktivierung von Phosphorylase a durch PP1 in diesem Ansatz ergibt, ist die  $\text{IC}_{50}$ .

#### Messung des $\text{Ca}^{2+}$ Einwärtsstromes

Ventrikelzellen von Meerschweinchen werden isoliert, indem man Meerschweinchenherzen nach Langendorff mit  $\text{Ca}^{2+}$ -freier Lösung für 5 Minuten perfundiert.

Anschließend wird zu der Perfusionslösung Kollagenase zum Verdauen der extrazellulären Matrix gegeben und weitere 20 Minuten perfundiert. Nach abschließender Perfusion des Herzens mit einer  $\text{Ca}^{2+}$ -freien Lösung mit hoher  $\text{K}^+$ -Konzentration über 5 Minuten werden ausgeschnittene Ventrikelstücke in der Perfusionslösung geschüttelt. Dabei bleiben einzelne Zellen in Suspension und setzen sich im Verlauf von 1 bis 2 Stunden ab. Diese Zellen werden für Patch Clamp Experimente verwendet.

Patch Clamp Experimente wurden im Ganzzell-Modus durchgeführt. Die (extrazelluläre) Badlösung enthält (in mmol/l: NaCl 130, KCl 2,  $\text{NaHCO}_3$  5,  $\text{MgCl}_2$  1, Glukose 10, HEPES 20,  $\text{CaCl}_2$  0.5, Tetrodotoxin 0.03, pH 7.4). Die (intrazelluläre) Pipettenlösung enthält (in mmol/l: CsCl 30, K-Citrat 60,  $\text{MgCl}_2$  1, HEPES 10, TEA 20, cAMP 0.01, ATP 4, pH 7.2). Vor Beginn des Experiments werden die Testverbindungen zur Pipettenlösung in einer Konzentration von 1 mg/ml zugegeben. Der Pipettenwiderstand beträgt 3–5 MΩ. Die Experimente werden bei Raumtemperatur (24°C) durchgeführt. Ausgehend von einem Haltepotential von -60 mV, werden die Zellen alle 3 s für 150 ms auf 0 mV depolarisiert.

Der L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom wird durch Messung des Stroms bestimmt, der nach Depolarisation der Zelle gemessen wird. Als Meßwert wird der maximal erreichte Strom herangezogen.

Kontrollexperimente ohne Zugabe einer Testsubstanz zeigten zwischen 5 und 30 Minuten keine Erhöhung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Stroms. Es wurde sogar häufig eine aus der Literatur bekannte Abnahme des  $\text{Ca}^{2+}$ -Stroms ("Run-Down") über diese Zeitspanne gemessen. In Anwesenheit einer der folgenden 4 getesteten Verbindungen in der Pipette wurde regelmäßig eine Erhöhung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Stroms gemessen. Diese Erhöhung erreichte innerhalb von 20-30 Minuten ihr Maximum.

Bsp.-Nr.	Konzentration ( $\mu\text{mol} / \text{l}$ )	Steigerung des L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Stroms (% der Kontr. zu Beginn des Experiments)	
		Mittel $\pm$ SD	Anzahl Messungen
2	2.6	9 + 1	(n = 3)
3	2.4	82 + 29	(n = 3)
6	2.9	48 + 43	(n = 4)
30	2.9	69 + 42	(n = 6)

Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und der neuen Stoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Humanmedizin.

#### HIV-Integrase

Die HIV-1 Integrase ist für die Integration der retroviralen DNA in die DNA von HIV-1-infizierten Menschen verantwortlich. Der Prozeß der viralen Integration in die Wirts-DNA ist eine Voraussetzung für die vollständige Replikation des HIV-1 Genoms [vgl. Stevenson, M. et al., (1990), J. Virol. 64 pp. 2421-2425; La Femina, R.L. et al., (1992) J. Virol. 66, pp. 7414-7419]. Die HIV-Integration beinhaltet mehrere DNA-Spaltungs- und Strangtransfer-Reaktionen, die alle über das viruscodierte Enzym katalysiert werden [vgl. Bushman, F. D. et al., (1990) Science 249, pp. 1555-1558; Craigie, R. et al. (1990) Cell 62, pp. 829-837]. Die sequenzspezifische, endonukleolytische Aktivität des Enzyms katalysiert die Abspaltung von 2 Nukleotiden von den 3'-Enden der LTR-Sequenzen der proviralen DNA. Für die folgende Strangtransfer-Reaktion wird die Wirts-DNA unspezifisch aufgespalten, und die 5'-Enden werden mit den prozessierten 3'-Enden der viralen DNA ligiert. Die Reparatur des resultierenden Integrationsproduktes wird von Enzymen der Wirtszelle übernommen. Da die HIV-1 Integrase für die fehlerfreie Replikation des HIV-1 Genoms essentiell ist, stellt das Enzym ein attraktives Target für die antivirale Chemotherapie dar.

#### HIV-Integrase Test

Für die Identifizierung geeigneter HIV-Inhibitoren wurden Assays benutzt, mit deren Hilfe die drei katalytischen Aktivitäten der Integrase bestimmt werden können. In vivo beginnt der Integrationsprozeß retroviraler DNA in das Genom der Wirtszelle mit der sequenzspezifischen Abspaltung von zwei Nukleotiden am 3'-Ende (3'-Prozessierung) der viralen DNA. Der zweite Schritt beinhaltet die kovalente Insertion der prozessierten 3'-Enden an einer unspezifischen Stelle in der Wirts-DNA (DNA-Strang-Transfer). Abschließend werden die ungepaarten Nukleotide der viralen 5'-Enden entfernt und die entstandenen Einzelstranglücken zwischen der viralen und der Wirts-DNA geschlossen. Die HIV-Integrase katalysiert die 3'-Prozessierung der viralen DNA sowie die Reaktionen des DNA-Strang Transfers. Die Reparatur des Integrationsproduktes wird von Enzymen der Wirtszelle übernommen. Eine weitere Aktivität der Integrase ist die Umkehr des DNA-Strang Transfers. Dieser Prozeß wird als Desintegration bezeichnet.

Die Enzymaktivität, die zur 3'-Prozessierung viraler DNA führt, kann indirekt mittels HPLC bestimmt werden. Hierbei dient ein synthetisch hergestelltes, doppelsträngiges Oligonukleotid als Substrat für die HIV-Integrase. Eine durch die Integraseaktivität hervorgerufene Abspaltung zweier Nukleotide am 3'-Ende des Oligonukleotids kann nach beendeter Reaktion über analytische HPLC detektiert werden. Die Auswertung der Chromatogramme erlaubt Rückschlüsse auf die aktivitätsinhibierenden Eigenschaften zugefügter Substanzen.

Zunächst wurde das als Substrat dienende doppelsträngige Oligonukleotid aus zwei einzelsträngigen, 20 Basenpaaren langen Einzelstrangoligomeren durch Hybridisierung erzeugt. In 180  $\mu\text{l}$  Puffer (50 mM Tris/HCl, 50 mM NaCl) wurden je 10  $\mu\text{l}$  der beiden Oligonukleotide (1 nM/ $\mu\text{l}$ ) zunächst für 15 min bei 70°C, dann für weitere 15 min bei 37°C und abschließend für 1,5 h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach 1 : 5-Verdünnung mit Puffer (siehe oben) konnte das Oligonukleotid für den Assay verwendet werden. Der Assay wurde bei 4°C pipettiert. Zu 1  $\mu\text{l}$  Hemmstoff wurden 2,5  $\mu\text{l}$  10 $\times$  Puffer (200 mM Tris/HCl pH 7,4; 20 mM DTT; 30 mM  $\text{MnCl}_2$ ) und 2  $\mu\text{l}$  Integraselösung (200 ng/ $\mu\text{l}$ ) gegeben und auf ein Volumen von 22 ml mit Wasser aufgefüllt. Nach einer 15minütigen Inkubation des Reaktionsansatzes wurde die Reaktion mit 3  $\mu\text{l}$  Oligonukleotid gestartet und über Nacht bei 37°C inkubiert.

Für die analytische HPLC wurde eine 5 mm  $\times$  5 cm TSK-DEAE-5PW-Säule verwendet. Als Elutionspuffer diente 2-Aminoethanol/HCl pH 9,5 (A:  $\text{H}_2\text{O}$ ; B: 50 mM 2-Aminoethanol/HCl pH 9,5 1 M NaCl; Gradient: 0-1 min 1-39% B; 1-11 min, 39-40% B; 11-15 min 50% B; 15-19 min 1% B).

Die anderen Enzymaktivitäten der HIV-Integrase (Strang-Transfer-Reaktion; DNA-Desintegration) konnten mit diesem Assay nicht erfaßt werden. Aus diesem Grund wurde ein zweiter enzymatischer Assay verwendet. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten 3'-Prozessierungs-Integrations-Assay, basierend auf der ELISA Technik [vgl. D. J. Hazuda et al., J. Biol. Chem. 269, 3999-4004 (1994)]. Als Donor-Substrat diente hier ebenfalls ein synthetisches Oligonu-

kleotid als Träger der HIV-1 U5-LTR-Sequenz. Das Oligonukleotid wurde kovalent an CovaLink-Mikrotiterplatten gebunden [vgl. Rasmussen et al. 1991]. Hierzu wurde zunächst Donor-Strang 1 (1 nM) mit Donor-Strang 2 (1 nM) hybridisiert. Beide Oligonukleotide wurden in Hybridisierungspuffer (5 mM Tris; pH 7,4; 50 mM NaCl) für zunächst 15 min bei 70°C, dann 15 min bei 37°C und zum Schluß 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. Das vorbehandelte Oligonukleotid wurde nach der Zugabe von 1-Methylimidazol bei pH=7,0 (10 mM Endkonzentration) auf die CovaLink-Mikrotiterplatten verteilt. Nach Hinzufügen von 25 µl 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid wurden die Platten 5 h bei 50°C inkubiert, anschließend 3 mal mit 0,4 N NaOH + 0,25% SDS bei 50°C gewaschen, mit Blocking-Lösung (PBS, 1% BDA, 0,2% NaN<sub>3</sub>) abgesättigt und bei 4°C gelagert. Um die Reaktion zu starten, wurde die Blocking-Lösung durch 100 µl Reaktionspuffer (20 mM Tris/HCl pH 7,8; 25 mM NaCl; 3 mM MnCl<sub>2</sub>; 5 mM β-Mercaptoethanol; 50 µg/ml BSA; 10 ml der zu untersuchenden Substanz; 10 µl HIV-Integrase) ausgetauscht. Nach einer Inkubation über 3 h bei 37°C wurde das Target-Substrat für die Strangtransferreaktion (0,037 nM Biotin gekoppeltes Oligonukleotid, Sequenz: Hazuda et al., 1994) hinzugegeben und die Mischung für 1 h bei 37°C inkubiert. Nach einem Waschschriff mit 200 µl PBS + 0,05% Tween 20 wurde die Reaktion mit 1% BSA in PBS gestoppt. Die Produkte des Strangtransfers wurden bei 405 nm detektiert.

Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
- 2) Für die Behandlung oder Prophylaxe von durch HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV II verursachten Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS Related Complex) und LAS (Lymph-Adenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Enzephalopathie.
- 3) Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I- oder HTLV-II-Infektion.
- 4) Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-Carrier-Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

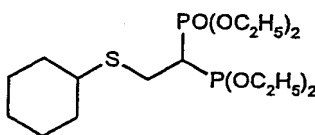
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg, Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Enzyminhibitoren und können als solche für alle Zwecke eingesetzt werden, für die Enzyminhibitoren brauchbar sind. Beispielfhaft ist hier zu nennen der Einsatz als Label für Affinitätschromatographie, die Verwendung als Hilfsmittel für die Aufklärung von Enzymstrukturen und Reaktionsmechanismen, sowie der Einsatz als Reagenz für Diagnostika.

#### Ausgangsverbindungen

##### Beispiel I

[2-(Cyclohexylsulfanyl)-1-(diethoxyphosphoryl)-ethyl]-phosphonsäurediethylester



Eine Lösung von 465 mg (4,0 mmol) Cyclohexylthiol und 600 mg (2,0 mmol) [1-(Diethoxyphosphoryl)-vinyl]-phosphonsäurediethylester (C. R. Degenhardt, D. C. Burdsall, J. Org. Chem. 1986, 51, 3488-3490) in 6 ml Chloroform wird 18 h auf 40°C und 48 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 465 mg (4,0 mmol) Cyclohexylthiol wird weitere 48 h auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan : Aceton = 10 : 1/Aceton-Gradient) erhält man 570 mg (69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

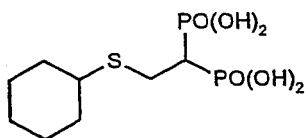
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,40 (m, 18H), 1,60-2,04 (m, 4H), 2,58 (tt, J=23,9/6,0 Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (dt, J=16,3/6,0 Hz, 2H), 4,21 (m, 8H).

## Beispiel 1

[2-(Cyclohexylsulfanyl)-1-phosphonoethyl]-phosphonsäurediethylester

5

10



15

Zu einer Lösung von 570 mg (1,37 mmol) [2-(Cyclohexylsulfanyl)-1-(diethoxyphosphoryl)-ethyl]-phosphonsäurediethylester in 5 ml Dichlormethan tropft man 1,42 ml (10,95 mmol) Bromtrimethylsilan und rührt 18 h bei Raumtemperatur. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Nach erneutem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, Behandlung des Rückstands mit Ethylacetat und Absaugen des entstandenen farblosen Feststoffs erhält man 240 mg (58%) der Titelverbindung. Fp.: 163–165°C.

20

Analog der Vorschrift zu Beispiel 1 wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen hergestellt:

25

30

35

40

45

50

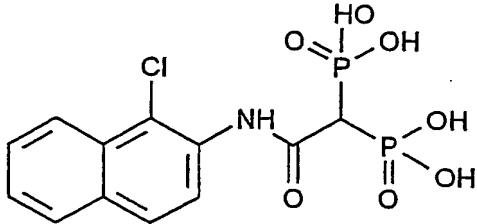
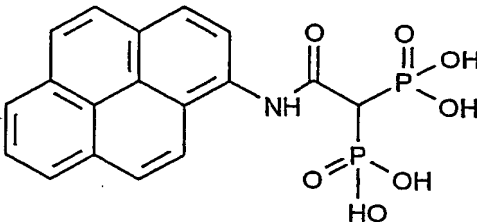
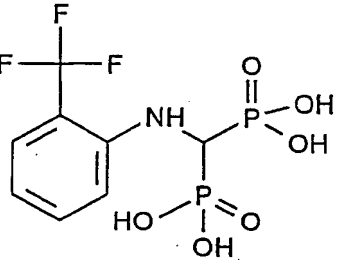
55

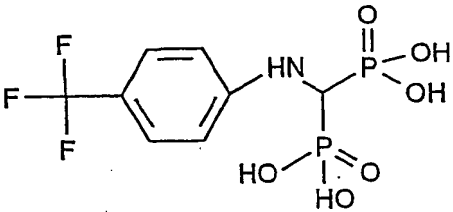
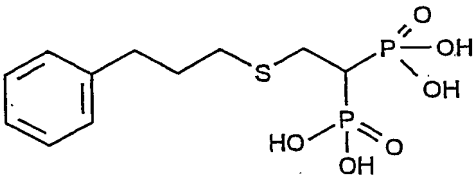
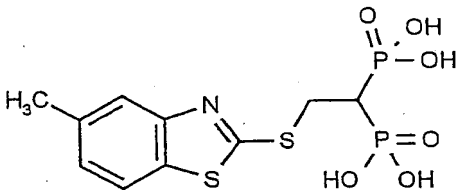
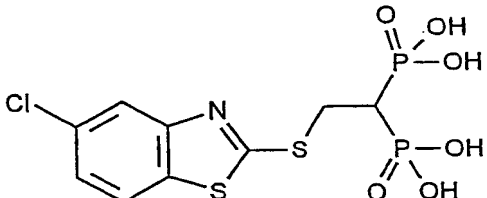
60

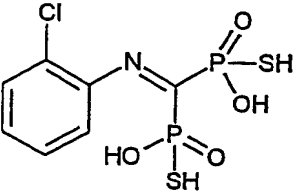
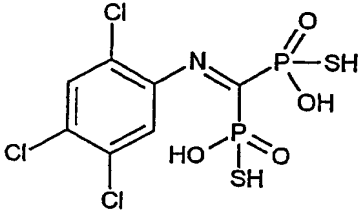
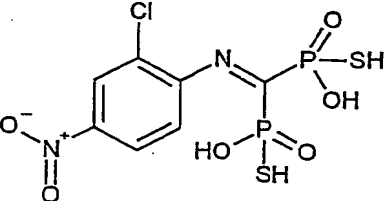
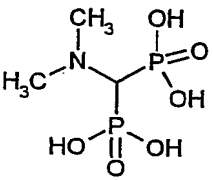
65

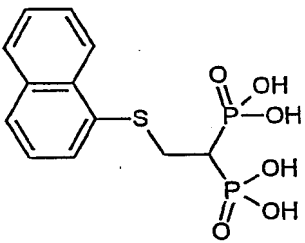
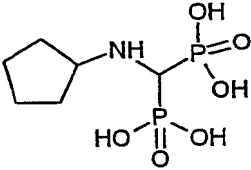
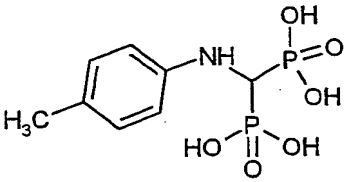
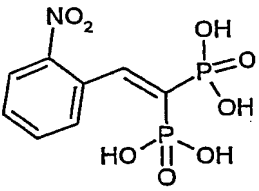


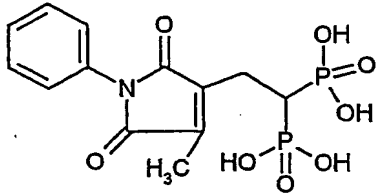
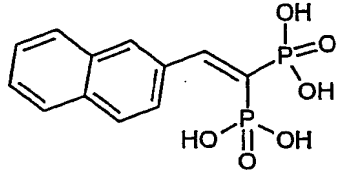
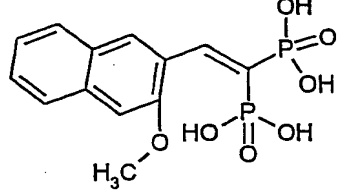
Tabelle 1

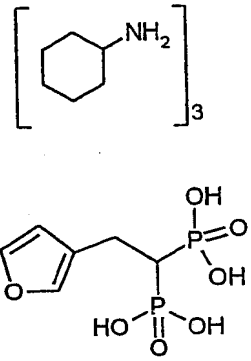
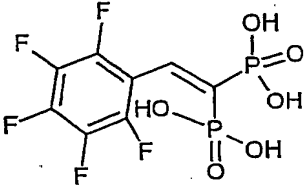
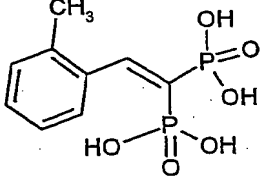
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
2		221 (Zers.)	16
3		220 (Zers.)	61
4		200 (Zers.)	64

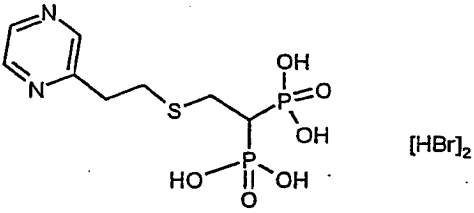
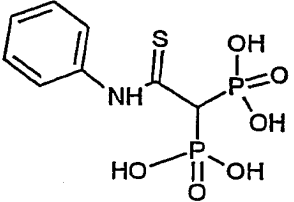
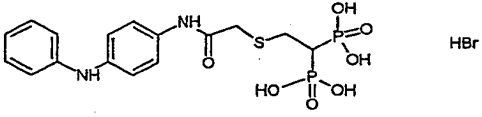
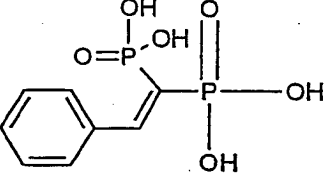
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
5		amorpher Feststoff	85
6			81
7		218	38
8		147	47

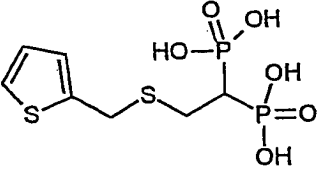
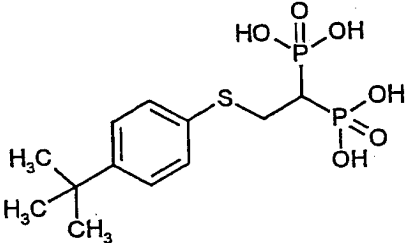
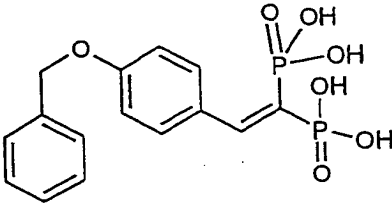
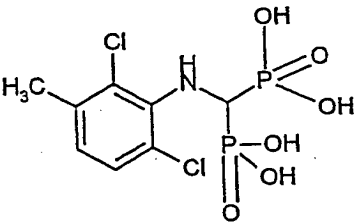
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
58			
59			
60			
61			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
62			
63			
64			
65			

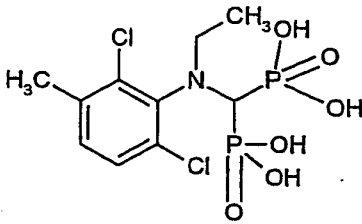
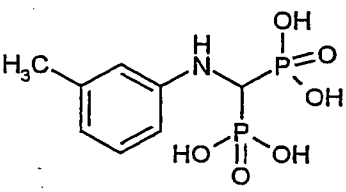
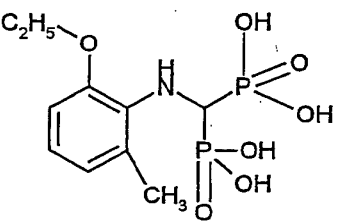
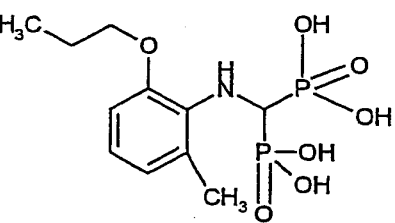
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
66	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(=O)N(c3ccccc3)C1=O)cc2)cc(C(=O)N(c4ccccc4)C1=O)c1</chem>		
67	 <chem>O=P(O)(O)/C=C/c1ccc2ccccc2c1OP(=O)(O)O</chem>		
68	 <chem>COP(=O)(O)/C=C/c1ccc2ccccc2c1OP(=O)(O)O</chem>		

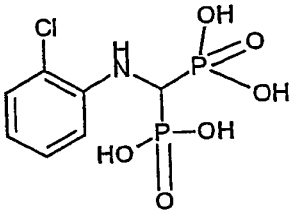
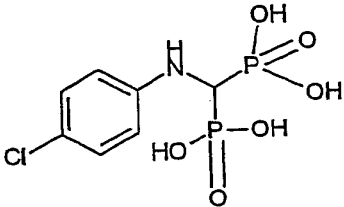
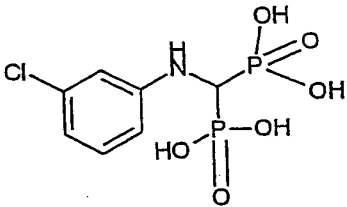
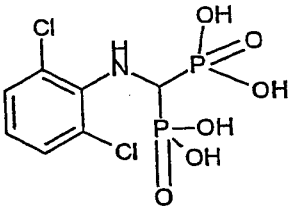
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
69			
70			
71			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
72	 <chem>Nc1ccnc(CSCCOP(=O)(O)OP(=O)(O)O)c1</chem> [HBr] <sub>2</sub>		
73	 <chem>Nc1ccccc1NC(=S)CCOP(=O)(O)OP(=O)(O)O</chem>		
74	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)CCSCCOP(=O)(O)OP(=O)(O)O</chem> HBr		
75	 <chem>O=C1C=CC(=C1)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O</chem>		

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
76			
77			
78			
79			



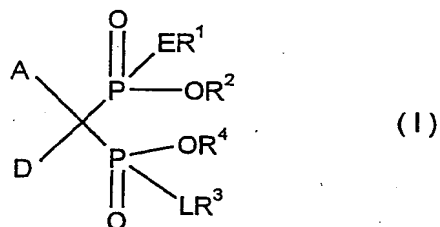
Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
80			
81			
82			
83			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
84			
85			
86			
87			

Bsp.-Nr.	Struktur	F(°C)	Ausbeute (% d.Th.)
88			
89			

## Patentansprüche

1. Verwendung von substituierten 1,1-Bisphosphonaten der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel  $=0$  stehen,

oder

D für Wasserstoff steht

und

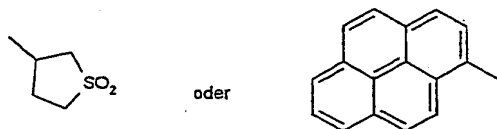
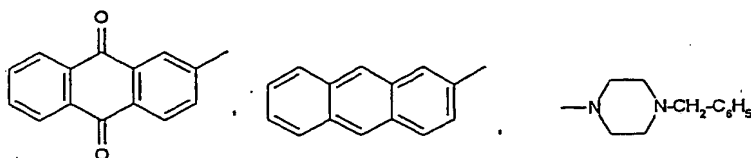
A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)_c-R^7$  oder  $-C(S)-NHR^8$  steht,

worin

a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



15 bedeutet,

wobei alle unter  $R^6$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-

20 carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  $R^7$  und  $R^8$  gleich und verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder

25 durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiertes Phenyl substituiert sind, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzylthio oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder

30 durch eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^9$  oder  $-NHCO-R^{10}$  substituiert sind,

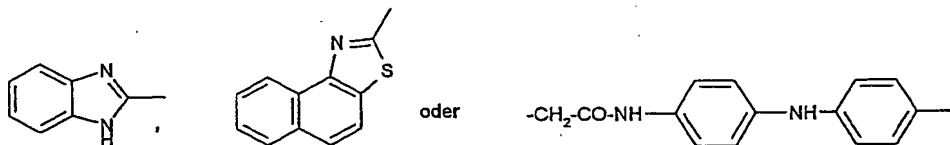
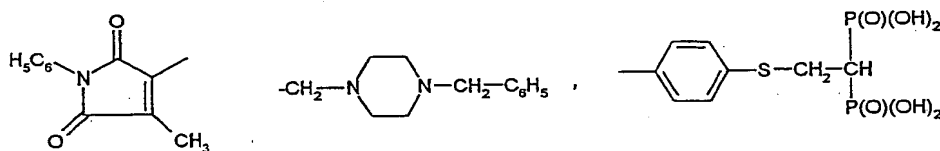
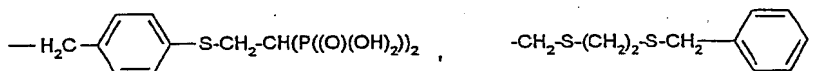
worin

$R^9$  Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 20 Kohlenstoffatomen bedeutet,

35  $R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$R^7$  einen Rest der Formel

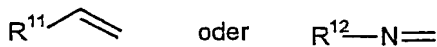


60 bedeutet,

oder im Fall  $c=0$ ,  $R^7$  Halogen bedeutet,

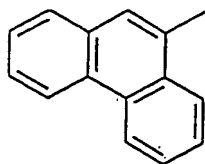
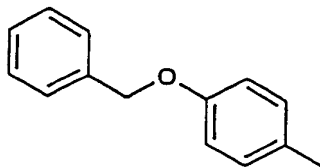
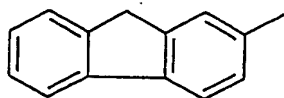
oder

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel

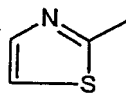


stehen,  
worin

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



oder



bedeuten,  
oder

einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, - das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Amino, Benzyloxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, und deren Salzen und stereoisomeren Formen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze oder stereoisomeren Formen als Wirkstoffe einsetzt, in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen, oder D für Wasserstoff steht

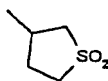
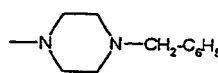
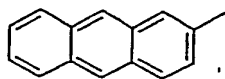
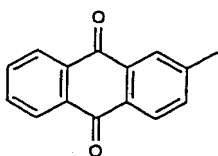
und

A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)-R^7$  oder  $-C(S)-NHR^8$  steht, worin

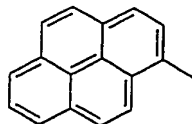
a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrol, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder einen Rest der Formel



oder



bedeutet

wobei alle unter R<sup>6</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Imidazolyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiert sind, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Benzylthio, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol oder Imidazolyl substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschie-

den durch Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}_2\text{R}^9$  oder  $-\text{NHCO}-\text{R}^{10}$  substituiert sind,

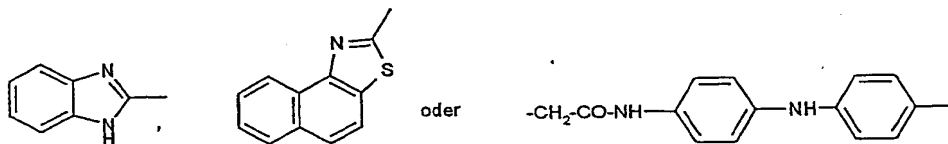
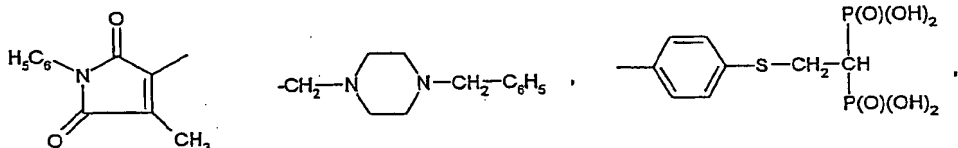
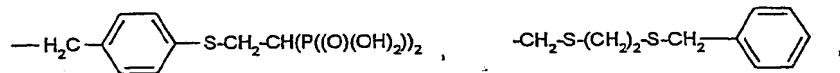
worin

$\text{R}^9$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 19 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$\text{R}^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$\text{R}^7$  einen Rest der Formel

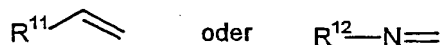


bedeutet,

oder im Fall  $c=0$ ,  $\text{R}^7$  Halogen bedeutet,

oder

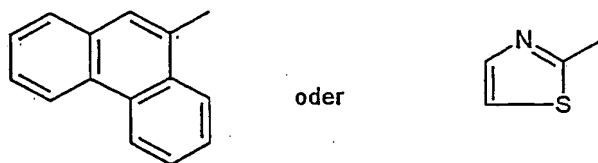
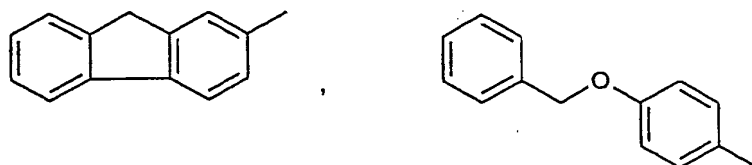
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

worin

$\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$  gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Furyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder

Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen,

und deren Salze und isomere Formen, bei der Bekämpfung von Herz/Kreislauf- und Retroviralen Erkrankungen.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze oder stereoisomere Formen als Wirkstoffe einsetzt, in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen,

oder

D für Wasserstoff steht

und

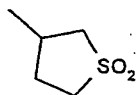
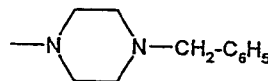
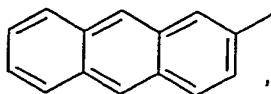
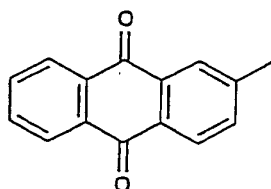
A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)_c-R^7$  oder  $-C(S)-NHR^8$  steht,

worin

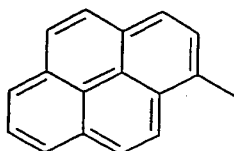
a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

$R^5$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^6$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrol, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder einen Rest der Formel



oder



bedeutet

wobei alle unter  $R^6$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

$R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Imidazolyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiertes Phenyl substituiert sind, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Benzylthio oder Imidazolyl substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^9$  oder  $-NHCO-R^{10}$  substituiert ist,

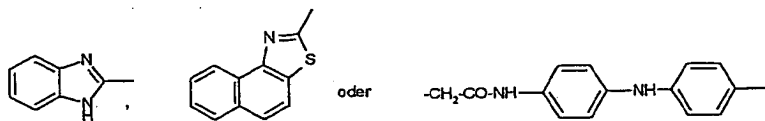
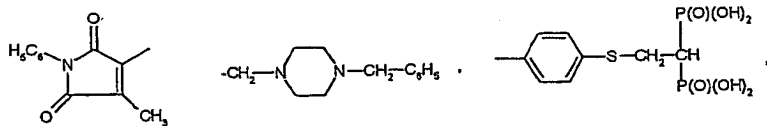
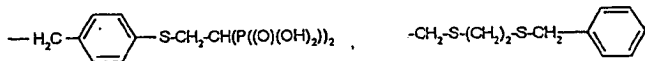
worin

$R^9$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

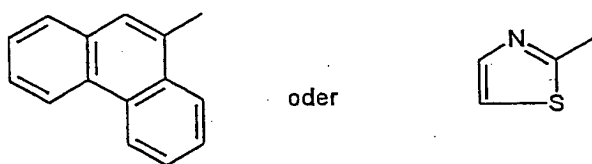
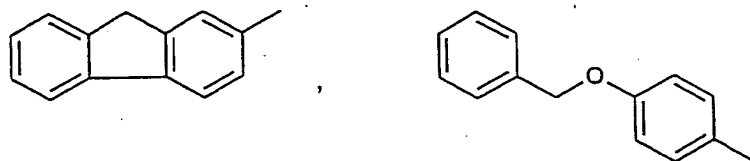
$R^7$  einen Rest der Formel



bedeutet,  
oder im Fall c=0,  
R<sup>7</sup> Fluor, Chlor, Brom bedeutet,  
oder  
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel

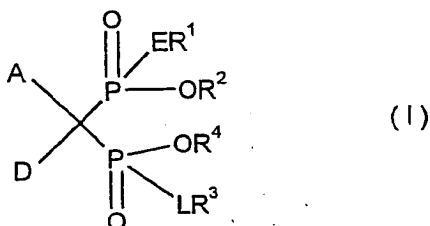


stehen,  
worin  
R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



bedeuten,  
oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Furyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder  
Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen,  
und deren Salze und isomere Formen.

4. Verwendung von substituierten 1,1-Bisphosphonaten der allgemeinen Formel (I)



in welcher



$R^1, R^2, R^3$ , und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel  $=O$  stehen,  
oder

D für Wasserstoff steht

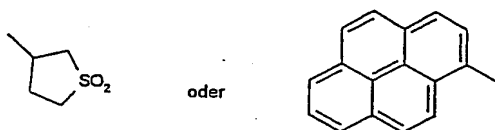
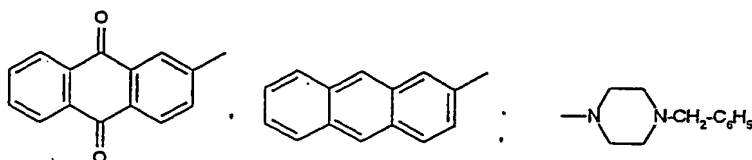
und

A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)_c-R^7$  oder  $-C(S)-NHR^8$  steht,  
worin

a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

$R^5$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^6$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

wobei alle unter  $R^6$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

$R^7$  und  $R^8$  gleich und verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiertes Phenyl substituiert sind, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit-bis zu 15 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzylthio oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^9$  oder  $-NHCO-R^{10}$  substituiert sind,

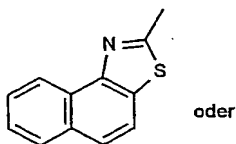
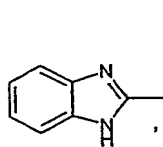
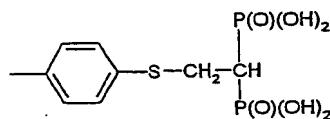
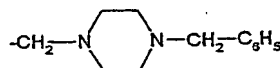
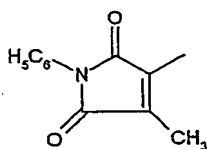
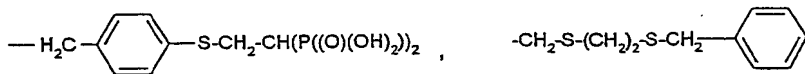
worin

$R^9$  Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 20 Kohlenstoffatomen bedeutet,

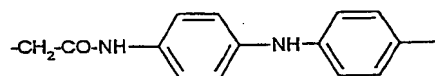
$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$R^7$  einen Rest der Formel



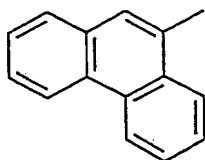
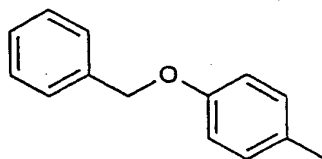
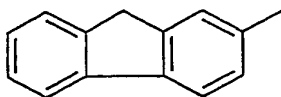
oder



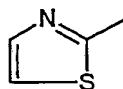
bedeutet,  
oder im Fall  $c=0$ ,  $R^7$  Halogen bedeutet,  
oder  
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,  
worin  
 $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



oder



bedeuten,  
oder  
einen 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Reihe S, N und/oder O, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Amino, Benzyloxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen,  
und deren Salzen und stereoisomeren Formen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von retroviralen Erkrankungen.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze oder stereoisomeren Formen als Wirkstoffe einsetzt, in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel  $=O$  stehen,

oder  
D für Wasserstoff steht  
und

A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a\text{—(CH}_2)_b\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CH}_2\text{—(S)}_c\text{—R}^7$  oder  $-\text{C(S)—NHR}^8$  steht,

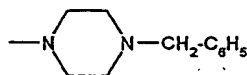
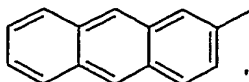
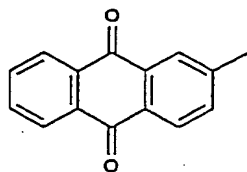
worin

a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

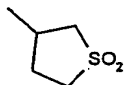
R<sup>5</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrol, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder einen Rest der Formel

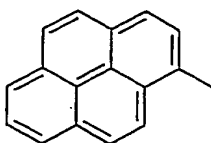
5



10



oder



15

20

bedeutet

wobei alle unter R<sup>6</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Imidazolyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -NH-CO-CH<sub>3</sub> oder durch Cyano substituiert sind, oder

30

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Benzylthio, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol oder Imidazolyl substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> oder -NHCO-R<sup>10</sup> substituiert sind,

35

worin

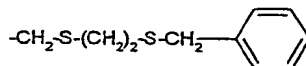
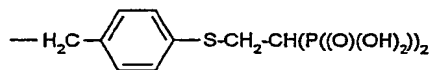
R<sup>9</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 19 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>10</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

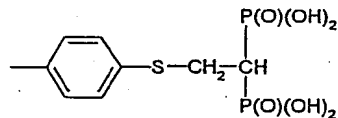
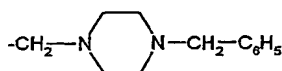
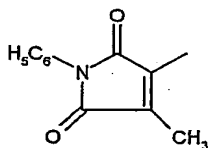
40

oder

R<sup>7</sup> einen Rest der Formel

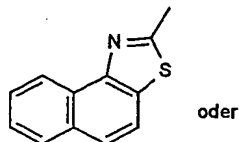
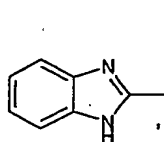


45

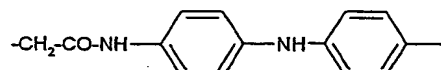


50

55



oder



60

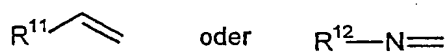
bedeutet,

oder im Fall c=0, R<sup>7</sup> Halogen bedeutet,

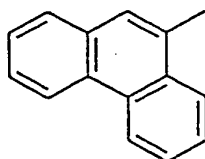
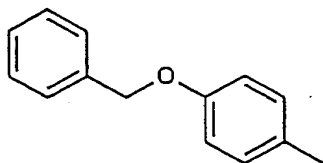
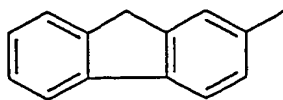
65

oder

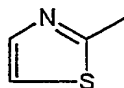
A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,  
worin  
 $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



oder



bedeuten,  
oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Furyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder  
Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen,  
und deren Salze und isomere Formen, bei der Bekämpfung von Herz/Kreislauf- und Retroviralen Erkrankungen.  
6. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze oder stereoisomeren Formen als Wirkstoffe einsetzt, in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel  $=O$  stehen,

oder

D für Wasserstoff steht

und

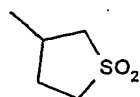
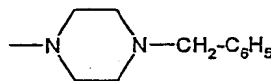
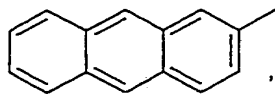
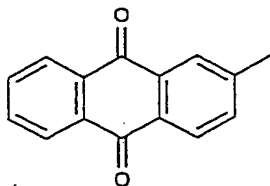
A für einen Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_bNR^5R^6$ ,  $-CH_2-(S)-R^7$  oder  $C(S)-NHR^8$  steht,

worin

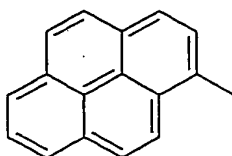
a, b und c gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

$R^5$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^6$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrol, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder einen Rest der Formel



oder



bedeutet  
wobei alle unter  $R^6$  aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Phenyl, Carboxy, Hydroxy, Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy

oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

$R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl, Benzothiazolyl, Ben-  
zimidazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Imidazolyl, Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2fach  
gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Nitro oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit je-  
weils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxycarbonyl mit bis zu 18 Kohlen-  
stoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-NH-CO-CH_3$  oder durch Cyano substituiertes Phenyl substituiert  
sind, oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl,  
Thienyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Pyrrol, Benzylthio oder Imida-  
zolyl substituiert ist, wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschie-  
den durch Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy  
mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-CO_2R^9$  oder  $-NHCO-R^{10}$  substituiert  
ist,

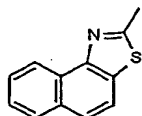
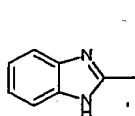
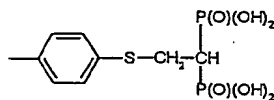
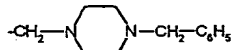
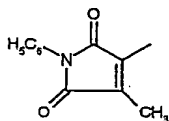
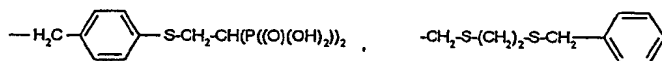
worin

$R^9$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl  
oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

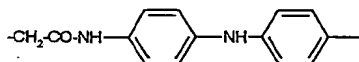
$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

$R^7$  einen Rest der Formel



oder



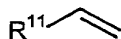
bedeutet,

oder im Fall  $c=0$ ,

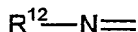
$R^7$  Fluor, Chlor, Brom bedeutet,

oder

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



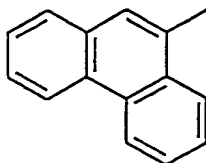
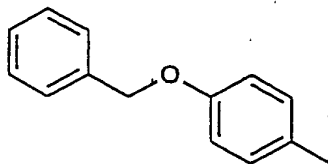
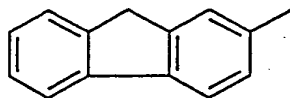
oder



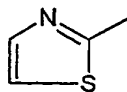
stehen,

worin

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und einen Rest der Formel



oder



bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Furyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

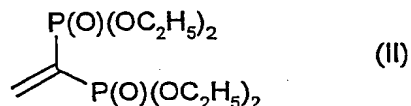
E und L gleich oder verschieden sind und für ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom stehen.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den 39 Einzelverbindungen der Tabelle A.

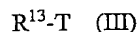
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall, daß A für den Rest der Formel  $-(CO)_a-(CH_2)_b-NR^5R^6$  oder  $-CH_2-S$  steht,

Tetraethylvinyliden-1,1-bisphosphonat der Formel (II)



mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

$R^{13}$  den oben aufgeführten Bedeutungsumfang von  $R^6$  und  $R^7$  umfaßt,

und

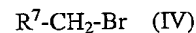
T für die  $-SH$ - oder  $-NH_2$ -Gruppe steht,

in inerten Lösemitteln umsetzt,

oder

[B] im Fall  $-CH_2-R^7$ ,

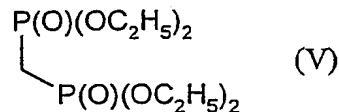
Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

$R^7$  die oben angegebene Bedeutung hat

mit Tetraethylmethylenbisphosphonat der Formel (V)

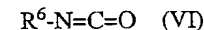


in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

[C] im Fall  $a=1$

Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

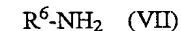
$R^6$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

[D] im Fall  $a=0$

Verbindungen der allgemeine Formel (VII)



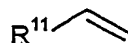
in welcher

$R^6$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Orthoameisensäuretriethylester und Phosphorigsäuretriethylester umsetzt,

oder

[E] im Fall daß A und D für den Rest



stehen,

Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

R<sup>11</sup>-CHO (VIII)

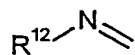
in welcher

R<sup>11</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V), in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Titan(IV)chlorid und einer Base umgesetzt,

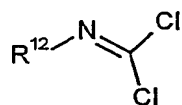
oder

[F] im Fall, daß A und D für den Rest



stehen,

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



(IX)

in welcher

R<sup>12</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

mit einem Phosphorigsäureester umgesetzt,

und abschließend die Bisphosphonsäuren durch Umsetzung mit Bromtrimethylsilan oder durch Hydrolyse mit wäßriger Salzsäure freisetzt.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 7.

- Leerseite -